

W00200W

A 9161
06.90
11/98
E (EDV-1)

System zur Extrapolation einer Glucosekonzentration

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Extrapolation einer aktuellen Glucosekonzentration, um zukünftige Glucosekonzentrationen zu ermitteln. Eine weitere Ausgestaltung des Systems verwendet extrapolierte Glucosekonzentrationen, um an Patienten zu verabreichende Insulingaben zu ermitteln.
- 10 Diabetes mellitus ist eine Gruppe von chronischen Stoffwechselerkrankungen, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel mit Störungen des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels gekennzeichnet ist. Der für diese Erkrankung verantwortliche Insulinmangel ergibt sich aus einem Defekt in der Insulinsekretion oder in der Insulinwirkung im Organismus. Der beim sogenannten Diabetestyp I auftretende absolute Insulinmangel wird meist durch eine autoimmunologisch bedingte Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas ausgelöst, so daß
- 15 diese Patienten auf eine externe Insulinzufuhr angewiesen sind. Beim Diabetestyp II liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion vor, wobei beide Defekte mit unterschiedlicher Dominanz auftreten können. Die genauen Ursachen für diese Erkrankung sind noch nicht bekannt. Die Therapie des relativen Insulinmangels reicht von anfänglicher Diät über
- 20 die Behandlung mit oralen Antidiabetika bis hin zu exogener Insulinzufuhr.
- Bei Diabetes mellitus kommt es längerfristig auf Grund der chronischen Hyperglykämie zu Schädigungen, Funktionsstörungen und Versagen verschiedener Organe. Besonders betroffen sind dabei Augen, Nieren, Nerven, Blutgefäße und das Herz. Eine Vermeidung dieser Spät-
- 25 komplikationen ist das Hauptziel der Diabetestherapie. Bei der heutzutage am meisten angewandten Insulintherapie verwenden die Patienten langsam wirkendes Insulin, das den basalen Insulinbedarf deckt und Normalinsulin bzw. ein schnell wirkendes Insulin als Bolus, um die mit dem Essen aufgenommenen Kohlenhydrate auszugleichen.
- 30 Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit der Extrapolation einer gemessenen Glucosekonzentration in die Zukunft, um entweder den Patienten eine Grundlage zur Wahl der zu injizierenden Insulinmenge zu geben oder aber um eine Infusionspumpe für Insulin geeignet anzusteuern.

Im Stand der Technik ist bereits der sogenannte Biostator bekannt, bei dem Glucosemessungen im venösen Blut durchgeführt werden und auf Basis dieser Messungen computergesteuerte intravenöse Insulin- und Glucoseinfusionen vorgenommen werden. Ein gravierender Nachteil des Biostators liegt jedoch darin, daß, um eine geeignete Regelung zu erzielen, intravenöse Infusionen vorgenommen werden müssen, die quasi nur unter stationären Bedingungen möglich sind. Eine intravenöse Applikation durch den Patienten selbst ist wegen der großen Infektionsgefahr nicht möglich.

Ziel der Bemühungen muß es daher sein, Patienten durch subcutane Insulininfusionen, die von ihnen selbst bzw. von implantierten Pumpen durchgeführt werden können, in einem Normbereich der Glucosekonzentration zu halten. Aufgrund der verzögerten Wirkung von subcutan appliziertem Insulin ist es jedoch weitaus schwieriger, ein Steuerungsverfahren zu finden, mit dem das angestrebte Ziel erreicht werden kann. In dem US Patent 5,822,715 wird ein Diabetes-Management-System beschrieben, bei dem eine vom Patienten zu injizierende Insulindosis unter Berücksichtigung gemessener Blutglucosewerte und bereits verabreichter Insulingaben ermittelt wird. Zur Berechnung der zu verabreichenden Insulingaben wird gemäß diesem Patent ein in der Zukunft liegender Blutglucosewert berechnet und seine Abweichung von einem Zielwert der Blutglucose ermittelt. Diese Vorgehensweise berücksichtigt jedoch lediglich die verabreichten Insulindosen und deren Wirkprofil, andere Einflüsse auf den Blutglucosespiegel werden jedoch nicht explizit berücksichtigt. Unsere Untersuchungen zeigen, daß eine Berücksichtigung lediglich der verabreichten Insulinmengen nicht hinreichend ist, um die Glucosekonzentration im Normbereich zu halten. Insbesondere wurde gefunden, daß bei Regelverfahren, die lediglich hierauf basieren, starke Hyperglykämien auftreten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein System zur verlässlichen Extrapolation einer Glucosekonzentration und der Ermittlung von subcutan zu verabreichenden Insulingaben vorzuschlagen. Erfindungsgemäß wurde es gefunden, daß insbesondere eine Berücksichtigung von aufgenommenen Kohlenhydraten wichtig ist, um ein Regelsystem aufzubauen, das das angestrebte Ziel mit subcutanen Insulingaben erreicht. Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung ein System zur Extrapolation von Glucosekonzentrationen, beinhaltend

- eine erste Einleseseinheit (EI) zum Einlesen von verabreichten Insulindosen (I_i) und deren Verabreichungszeitpunkten (t_i),

- eine zweite Einleseseinheit (EK) zum Einlesen von Kohlenhydraten (KH_j), die vom Patienten aufgenommen werden / wurden und ihrer Aufnahmezeitpunkte (t_j),
- eine Einheit (GM) zur Ermittlung einer zu einem Zeitpunkt (t_a) aktuellen Glucosekonzentration (G_a) in einer Körperflüssigkeit des Patienten
- 5 - eine Speichereinheit (M), in der verabreichte Insulindosen und Verabreichungszeitpunkte sowie aufgenommene Kohlenhydrate und ihre Aufnahmezeitpunkte gespeichert sind,
- eine Auswerteeinheit zur Auswertung von in der Speichereinheit gespeicherten Daten und zur Extrapolation einer Glucosekonzentration zu einem Zeitpunkt (t_p), der nach dem Meßzeitpunkt (t_a) liegt und wobei die Extrapolation folgende Schritte umfaßt:
- 10 - Ermittlung des Anteiles (I_{wirk}) der Insulindosen, die im Zeitintervall von der Messung bis zum Projektionszeitpunkt wirken werden,
- Ermittlung des Anteiles (KH_{wirk}) der aufgenommenen Kohlenhydrate, die im Zeitintervall von der Messung bis zum Projektionszeitpunkt wirken werden,
- Ermittlung einer extrapolierten Glucosekonzentration (G_p) unter Berücksichtigung der
- 15 wirksamen Insulindosen (I_{wirk}) und der wirksamen Kohlenhydrate (KH_{wirk}).

Ein erfindungsgemäßes System beinhaltet zunächst eine Einleseseinheit (EI) zum Einlesen von verabreichten Insulindosen und deren Verabreichungszeitpunkten. Eine solche Einleseseinheit kann beispielsweise eine Tastatur sein, auf der der Patient selbst die Insulindosis, die er sich ver-

20 abreicht hat, oder die ihm verabreicht wurde, eingibt. Weiterhin kann die Verabreichungszeit manuell eingegeben werden. Es ist jedoch auch möglich vorzusehen, daß die Eingabeeinheit mit einer Uhr kombiniert ist, so daß optional die Zeit der Eingabe als Verabreichungszeitpunkt gewählt werden kann. Weiterhin ist es auch möglich, eine Einheit, die die Verabreichung vor-

25 nimmt, wie zum Beispiel eine automatische Insulinpumpe mit einer Sendeeinheit zu versehen, die eine verabreichte Insulindosis und den zugehörigen Verabreichungszeitpunkt an die erste Einleseseinheit übermittelt. Eine solche Übermittlung kann sowohl über eine feste Verdrahtung als auch über eine telemetrische Verbindung erfolgen. Auch ist es möglich, daß der Patient selbst eine Verabreichungsvorrichtung betätigt, wie beispielsweise eine Insulinpumpe, die mit einer

30 Übermittlungseinheit ausgestattet ist, die die verabreichte Insulindosis zusammen mit dem Verabreichungszeitpunkt an die Einleseseinheit übermittelt.

Weiterhin beinhaltet das System eine Einheit (GM) zur Ermittlung einer zu einem Zeitpunkt aktuellen Glucosekonzentration. Im Stand der Technik sind heutzutage Blutzuckermeßgeräte bekannt, mit denen der Glucosegehalt in Kapillarblut ermittelt werden kann, indem der Patient sich Blut, beispielsweise an der Fingerbeere, entnimmt und auf ein Testelement aufgibt. Da derartige Vorrichtungen hinlänglich bekannt sind, werden sie an dieser Stelle nicht näher beschrieben. Zur Bestimmung von Blutglucosewerten ist es weiterhin möglich, Meßsensoren in den Körper (z.B. intravasal, interstitiell) einzuführen. Aufgrund der Drift von Sensoren hat sich diese Technologie jedoch noch nicht allgemein durchsetzen können. Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Glucosewerten basiert auf Messungen in der interstitiellen Flüssigkeit. Beispielsweise sind Vorrichtungen bekannt, mit denen durch dünne Kanülen geringe Mengen interstitieller Flüssigkeit entnommen werden, die dann einer Analyse zugeführt werden. Bei subcutanen Messungen ist es jedoch auch möglich, miniaturisierte Katheter zu implantieren, mit denen eine Mikrodialyse bzw. Ultrafiltration durchgeführt wird, so daß in geringen zeitlichen Abständen Meßwerte zur Verfügung gestellt werden können. Eine auf der Mikrodialyse basierende Anordnung ist beispielsweise in dem US Patent 5,174,291 beschrieben. Eine auf dem Ultrafiltrationsprinzip basierende Anordnung ist hingegen in der US 4,777,953 dargelegt. Auf derartige Vorrichtungen wird daher an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

Mit einer zweiten Einleseseinheit (EK) werden die vom Patienten aufgenommenen Kohlenhydrate und ihre Aufnahmezeitpunkte eingelesen. Bereits bei der heutigen Therapie von Diabetikern ist es üblich, daß die Diabetiker ihren Insulinbedarf anhand der aufgenommenen oder zur Aufnahme geplanten Kohlenhydratmenge abschätzen und die so ermittelte Insulindosis entweder vor oder direkt nach dem Essen injizieren. Die Ermittlung der Kohlenhydrate entspricht einer Berechnung der Broteinheiten, die der Diabetiker anhand von Tabellen für verschiedene Nahrungsmittel errechnen kann. Die ermittelten Kohlenhydrate bzw. Broteinheiten werden erfindungsgemäß vom Diabetiker, dem Krankenhauspersonal oder einer anderen Betreuungsperson in die zweite Einleseseinheit eingegeben. Dies kann beispielsweise über eine zu dem System gehörige Tastatur erfolgen. Da die Ermittlung der aufgenommenen bzw. aufzunehmenden Kohlenhydrate naturgemäß relativ ungenau ist, kann statt einer numerischen Eingabe beispielsweise auch eine Eingabe über Auswahl Tasten, die für eine kleine, normale und große Mahlzeit stehen, erfolgen. Das System ordnet diesen Tasten bei der nachfolgenden Berechnung beispielsweise 2, 4 und 6 Kohlenhydrateinheiten zu. Auch ist es möglich, Auswahl Tasten bzw. ein Auswahlfeld vorzuse-

hen, mit dem beispielsweise in 0,5 Broteinheiten abgestufte Werte eingegeben werden können. Es ist wichtig, daß auch die Zeitpunkte der Kohlenhydrataufnahme möglichst genau angegeben werden. Hierzu kann eine Uhr in der zweiten Einleseseinheit bzw. dem System vorgesehen werden, die den Zeitpunkt der Eingabe als Zeitpunkt der Kohlenhydrataufnahme wählt und dem Wert der aufgenommenen Kohlenhydrateinheiten zuordnet. Es sollte jedoch auch die Möglichkeit vorgesehen werden, daß diese Uhrzeit vom Benutzer geändert oder direkt vom Benutzer eingegeben werden kann.

Das System besitzt weiterhin eine Speichereinheit (M), in der verabreichte Insulindosen ihre Verabreichungszeitpunkte, sowie aufgenommene Kohlenhydrate und ihre Aufnahmezeitpunkte gespeichert sind, um sie einer späteren Auswertung zugrunde legen zu können. Derartige Speicherbausteine sind im Stand der Technik z.B. unter der Bezeichnung RAM hinlänglich bekannt.

Ein wesentlicher Aspekt des vorliegenden Systems ist eine Auswerteeinheit zur Auswertung von in der Speichereinheit gespeicherten Daten nach einem vorgegebenen Auswerteverfahren. Wie bereits erwähnt, führt die Auswerteeinheit eine Extrapolation durch, mit der eine in der Zukunft liegende Glucosekonzentration (G_p) ermittelt wird. Es wurde gefunden, daß eine solche extrapolierte Glucosekonzentration eine geeignete Steuergröße zur Ermittlung notwendiger Insulingaben oder Glucosegaben bzw. zum frühzeitigen Erkennen bevorstehender Hypo- oder Hyperglykämien ist. Die Extrapolation beinhaltet sowohl die Ermittlung des Anteiles der Insulindosen, die im Zeitintervall zwischen der Messung und dem Extrapolationszeitpunkt wirken werden als auch die Ermittlung des Anteiles der aufgenommenen Kohlenhydrate, die in dem benannten Zeitintervall wirken werden. Es wurde erfindungsgemäß gefunden, daß die beiden genannten Parameter die größte Bedeutung aufweisen und ihre Berücksichtigung zu extrapolierten Glucosekonzentrationen führt, die eine ausreichend genaue Ermittlung zukünftiger Glucosekonzentrationen bzw. der erforderlichen Insulingaben ermöglicht. Die Wirksamkeit des auf diesem Verfahren beruhenden Ermittlungsverfahrens wird später anhand von experimentellen Daten gezeigt.

Eine Ermittlung des Anteiles (I_{WIRK}) der Insulindosen, die im Zeitintervall von der aktuellen Messung (t_a) bis zum Extrapolationszeitpunkt (t_p) wirken werden, ist möglich, indem die Wirkkinetik des verwendeten Insulins berücksichtigt wird.

Figur 1 zeigt Wirkprofile von Humaninsulin und Lispro bei subcutaner Injektion. Systeme gemäß der vorliegenden Erfindung sind insbesondere geeignet für schnell wirkende Insuline wie Lispro und Aspart.

- 5 Der Anteil des Insulins, der im Zeitraum zwischen der Messung und dem Projektionszeitpunkt wirken wird, kann berechnet werden, indem zunächst ermittelt wird, welche Zeit zwischen Verabreichung des Insulins und dem aktuellen Zeitpunkt verstrichen ist. In Figur 1 liegt beispielsweise der Zeitpunkt der Messung (t_a) 1,5 Stunden nach der Insulinapplikation. Als Projektionszeitraum wurden 3 Stunden gewählt, so daß t_p bei 4,5 Stunden auf der dargestellten Zeitachse zu
- 10 finden ist. Der Anteil des im Projektionszeitraum wirksamen Insulins kann durch Integration der Kurve zwischen t_a und t_p und Multiplikation dieses Wertes mit der Zahl verabreichter Insulineinheiten ermittelt werden. Diese Berechnungsweise beruht darauf, daß die dargestellte Wirkkurve des Insulins so normiert ist, daß die Fläche unter der Gesamtkurve 1 ergibt, so daß das Flächenintegral zwischen zwei Zeitpunkten direkt den Anteil liefert, der in dem betreffenden
- 15 Zeitraum wirkt. Sollten während des Projektionszeitraumes mehrere Insulingaben Beiträge leisten, so wird dies durch Summation der Einzelbeiträge berücksichtigt, indem das geschilderte Berechnungsverfahren für jede Insulingabe einzeln angewandt wird. Weiterhin ist es möglich, auch die Beiträge unterschiedlicher Insulintypen zu berücksichtigen, indem der Berechnung die Wirkprofile der jeweiligen Typen zugrunde gelegt werden. Eine Berechnungsformel, die mehrere Insulingaben jedoch von der gleichen Insulinsorte berücksichtigt, lautet folgendermaßen:
- 20

$$I_{\text{wirk}} = \sum_{i=1}^n \int_{t_a}^{t_p} C_i(t) dt * I_i \quad (1)$$

25

- In der genannten Formel steht C für den Anteil des zur Zeit t bioverfügbaren Insulins, was dem Wert auf der Ordinate in Figur 1 entspricht. Der Faktor I_i gibt die mit der Injektion i verabreichte Dosis an. Der zeitliche Nullpunkt für jeden Summanden ist der Verabreichungszeitpunkt der jeweiligen Insulindosis. n gibt die Zahl der bei der Berechnung berücksichtigten Insulingaben an.
- 30 Welche Insulingaben berücksichtigt werden, hängt sowohl von dem Wirkprofil des verwendeten Insulins, als auch von dem zeitlichen Abstand von Verabreichung und aktuellem Zeitpunkt t_a ab. Aus Figur 1 ist zu erkennen, daß die Wirkung von Lispro 6 Stunden nach der Verabreichung

abgeklungen ist. Dies bedeutet, daß Gaben von Lispro, die mehr als 6 Stunden vor dem aktuellen Zeitpunkt liegen, nicht mehr berücksichtigt werden brauchen.

In der Praxis kann die in der Formel (1) angegebene Integration stark vereinfacht werden, wenn das Insulinwirkprofil durch einen linearen Anstieg und einen linearen Abfall angenähert wird. Die weiter unten dargestellten experimentellen Ergebnisse beruhen auf einer solchen Approximation und zeigen, daß dies ein für die Praxis gangbarer Weg ist. Die in Formel (1) verwendete Integraldarstellung soll im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Verallgemeinerung für alle Arten der Ermittlung stehen, die direkt oder indirekt durch Integration eines Wirkprofiles einen Anteil des Insulins bestimmen, der im Projektionszeitraum wirken wird. Beispielsweise ist es auch möglich, hierzu eine Funktion (Transformierte)

$F_I(t)$ als

$$F_I(T) = \int_0^T C_I(t) dt \quad (2)$$

zu verwenden. $F_I(T)$ gibt den Anteil des Insulins an, der vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Zeitpunkt T wirkt. Der Insulinanteil, der im Projektionszeitraum wirken wird, ergibt sich mit der Transformaten als:

$$I_{\text{wirk}} = F_I(t_p) - F_I(t_a) \quad (3)$$

Durch Abspeicherung der Integralfunktion F_I (beispielsweise in Form einer Tabelle) kann die spätere Berechnung von I_{wirk} auf eine einfache Differenzbildung zurückgeführt werden.

Figur 2 zeigt eine Approximation des Wirkprofils durch eine Dreiecksfunktion. Die Insulingabe erfolgte zum Zeitpunkt t_b und die Messung der Glucosekonzentration zum Zeitpunkt t_a . Der Projektionszeitraum wurde zu 2 Stunden gewählt. Somit entspricht die schraffierte Dreiecksfläche dem Anteil des im Projektionszeitraum wirksamen Insulinanteils.

Wie bereits ausgeführt, wurde eine gravierende Verbesserung des Systems dadurch erreicht, daß die im Projektionszeitraum wirkende Menge an Kohlenhydraten berücksichtigt wird. Wird ein

bekanntes oder als gültig angenommenes Wirkprofil ($C_{KH}(t)$) der Kohlenhydrate zugrunde gelegt, so ergibt sich der wirksame Anteil der Kohlenhydrate als:

$$KH_{\text{wirk}} = \sum_{j=1}^m \int_{t_a}^{t_p} C_{KH}(t) dt * KH_j \quad (4)$$

Die Formel berücksichtigt die Aufnahme von Kohlenhydraten zu mehreren Zeitpunkten und berücksichtigt die Menge der jeweils aufgenommenen Kohlenhydrateinheiten durch den Faktor KH_j . Der Zeitnullpunkt ist in diesem Fall durch die Kohlenhydrataufnahme gegeben. Die in Formel (4) angegebene Integration steht entsprechend der in Formel (1) für eine Verallgemeinerung der Berechnungsmethoden, die direkt oder indirekt eine Integration des Kohlenhydrat-Wirkprofils im Projektionszeitraum beinhalten. Aufgrund der in der Regel verwendeten Normierung

$$\int_0^{\infty} C_{KH}(t) dt = 1$$

sind auch Verfahren umfaßt, bei denen eine Integration der Kurve außerhalb des Projektionszeitraumes und Ermittlung des wirksamen Anteiles über eine Differenzbildung erfolgt. Auch bei der Berechnung der im Projektionszeitraum wirksamen Kohlenhydrate kann auf eine aufwendige Integration verzichtet werden, wenn ein idealisiertes Wirkprofil der Kohlenhydrate zugrunde gelegt wird oder analog zur Ermittlung des wirksamen Insulinanteiles mit einer Transformierten $F_{KH}(T)$ gearbeitet wird:

$$F_{KH}(T) = \int_0^T C_{KH}(t) dt \quad (5)$$

KH_{wirk} ergibt sich so als:

$$KH_{\text{wirk}} = F_{KH}(t_p) - F_{KH}(t_a), \quad (6)$$

wobei t_p und t_a ausgehend von der Kohlenhydrataufnahme bestimmt sind. Die Wirksamkeit der Kohlenhydrate im Organismus ist gegeben durch die Glucoseanflutung. Die Glucoseanflutung charakterisiert die Erscheinung von Glucose im Organismus, meßbar z.B. im Blut, nach Nahrungsaufnahme oder durch die hepatische Glucoseproduktion. Die Glucoseanflutung ist ihrerseits von verschiedenen Faktoren abhängig. Es ist bekannt, daß die Magenentleerungsrate, die Glucoseabsorptionsrate aus dem Duodenum und der Grad des hepatischen Glucoseverbrauchs Einflußgrößen darstellen. Es wurde jedoch gefunden, daß die Magenentleerungsrate der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Weiterhin wurde in Absorptionsuntersuchungen von Kohlenhydraten gefunden, daß zunächst ein rascher Anstieg der Glucoseanflutung erfolgt, der von einem kurzen Plateau (10) und einem langsamen Abfall (12) gefolgt ist. Vorzugsweise wird für die Verzögerungszeit zwischen Aufnahme der Kohlenhydrate und Beginn der Glucoseanflutung eine Zeit zwischen 10 und 25 Minuten, besonders bevorzugt ca. 15 Minuten gewählt. Das Plateau (10) der Glucoseanflutung wird vorzugsweise zu 15 bis 25 % der Gesamtzeit der Glucoseanflutung (t_{KH}) gewählt, die ihrerseits gegeben ist als:

$$t_{KH} = Q * KH_j \quad (7)$$

wobei Q ein Faktor im Bereich von 2 bis 10 min/g vorzugsweise ca. 5 min/g ist und KH_j die Menge aufgenommener Kohlenhydrate in Gramm ist.

Figur 3 zeigt ein Modell, wie es den späteren Experimenten zugrunde gelegt wurde. In Figur 3 ist der Zeitpunkt der Kohlenhydrataufnahme mit t_e gekennzeichnet und der Meßzeitpunkt mit t_a . Der Zeitpunkt, auf den die Glucosekonzentration projiziert werden soll, ist mit t_p gekennzeichnet. Somit ergibt sich der Anteil der wirksamen Kohlenhydrate als die mit $A_2 - A_1$ gekennzeichnete Fläche.

Die vorliegende Erfindung ist auf unterschiedliche Modelle der Glucoseanflutungsrate anwendbar. Aufgrund der durchgeführten Experimente wurde jedoch gefunden, daß der in Figur 3 dargestellte Verlauf der Glucoseanflutungsrate eine gute Grundlage für die Extrapolation der Glucosekonzentration liefert. Der in Figur 3 dargestellte Kurvenverlauf ist durch die folgenden Parameter bestimmt:

Zeitversatz (t_z) zwischen Aufnahme der Kohlenhydrate und dem Beginn der Glucoseanflutung, die Dauer des Plateaus (t_{PLATEAU}), sowie die Dauer (t_{Abfall}) des Abfalles der Glucoseanflutung. Folgende Parameter wurden empirisch als besonders günstig gefunden:

$$t_z = 15 \text{ min}$$

$$5 \quad t_{\text{PLATEAU}} = 0,2 \cdot t_{\text{KH}}$$

$$t_{\text{ABFALL}} = 0,8 \cdot t_{\text{KH}}$$

Die Gesamtfläche unter der Glucoseanflutungskurve wurde als 1 normiert, wodurch über die Höhe des Plateaus und die Dauer des Abfalles die Steigung des Abfalles festliegt. Somit können
10 die wirksamen Kohlenhydrate (KH_{wirk}) bezogen auf eine Gesamtfläche von 1, ermittelt werden.

Auf Basis der im Projektionszeitraum wirksamen Insulindosen (I_{wirk}) und der wirksamen Kohlenhydrate (KH_{wirk}) kann die extrapolierte Glucosekonzentration folgendermaßen berechnet werden.

15

$$G_P = G_a - I_{\text{wirk}} \cdot D \cdot SE + \text{KH}_{\text{wirk}} \cdot E + X \quad (8)$$

In der angegebenen Formel wird vorausgesetzt, daß die aktuelle Glucosekonzentration (G_a) zum Meßzeitpunkt durch die wirksamen Insulineinheiten im Projektionszeitraum proportional zur
20 Insulinsensitivität des Patienten verringert wird. Diese Proportionalität wird durch den empirischen Gewichtungsfaktor D berücksichtigt, der laut Experimenten im Bereich zwischen 0,05 und 0,5 mmol/l/g liegt. Die Insulinsensitivität entspricht vereinfachend ausgedrückt, der Menge an Kohlenhydraten, die durch eine Einheit Insulin kompensiert werden kann. Die Insulinsensitivität schwankt tageszeitabhängig und ist auch von anderen physiologischen Faktoren abhängig. In der
25 Praxis hat jedoch auch eine lediglich abgeschätzte Insulinsensitivität bereits eine hohe Bedeutung erlangt, da der Patient mit ihrer Hilfe die Insulinmenge berechnen kann, die er sich ungefähr spritzen muß, um die Glucoseanflutung durch eine bevorstehende Mahlzeit aufzufangen. Hierzu ermittelt der Patient zunächst mit Hilfe von Tabellen die Menge an Broteinheiten, die eine bevorstehende Mahlzeit haben wird und multipliziert diesen Wert mit seiner geschätzten
30 Insulinsensitivität, um die Insulindosis zu berechnen.

Formel (8) beruht weiterhin darauf, daß der aktuelle Glucosewert (G_a) im Projektionszeitraum proportional zu den in diesem Zeitraum wirksamen Kohlenhydraten erhöht wird. Dieser Proportionalität wird durch den Faktor E Rechnung getragen. Es wurde gefunden, daß es günstig ist, E als $R_{KH} * F$ zu wählen, wobei F ein Faktor nahe 0,25 mmol/l/g und R_{KH} der sogenannte Kohlenhydratreduktionsfaktor ist. Mit dem Kohlenhydratreduktionsfaktor wird der Effekt der Kohlenhydrate auf die Blutglucosekonzentration in der Berechnung verringert.

Die additive Größe X in der Formel (8) kann aufgrund empirischer Untersuchungen bestimmt werden. Vorzugsweise wird X jedoch als $G_{Basal} = I_{Basal} * SE * C$ gewählt. In diesem Fall trägt X dem Umstand Rechnung, daß die Blutglucose während des Projektionszeitraumes auch durch den Insulinbasalbedarf (I_{Basal}) erhöht wird. Diese Erhöhung der Glucosekonzentration wird als proportional zur Insulinsensitivität angesehen, wobei der empirische Gewichtungsfaktor C diese Proportionalität berücksichtigt. C wird vorzugsweise im Bereich von 0.05 bis 0,5 mmol/l/g gewählt.

Zusätzlich oder alternativ kann die Größe X als Summand die Größe $SG * A$ beinhalten. SG (Dimension: mmol/l/min) entspricht der Steigung der Glucosekonzentration zum Zeitpunkt der Messung (t_a) und A ist ein empirischer Gewichtungsfaktor, vorzugsweise im Bereich von 0 bis 100 min..

Weiter oben wurde bereits dargelegt, daß es ein entscheidendes Ziel dieser Erfindung ist, die Glucosekonzentration eines Patienten in einem Normalbereich zu halten. Als Normalbereich wird in der Fachwelt eine Glucosekonzentration von 3,5 bis 10 mmol/l angesehen, wobei hierzu unterschiedliche Ansichten existieren, so daß die genannten Werte nur Richtgrößen sein können. Ein erfindungsgemäßes System kann eine Warneinheit beinhalten, die die extrapolierte Glucosekonzentration G_p mit einem eingestellten Normalbereich vergleicht und ein Warnsignal ausgibt, wenn die extrapolierte Glucosekonzentration außerhalb dieses Bereiches liegt.

Weiterhin kann ein erfindungsgemäßes System eine Steuereinheit beinhalten, die eine Insulinverabreichungsvorrichtung, wie z.B. eine Insulinpumpe, steuert. Das System kann jedoch auch ein Display oder eine andere Ausgabevorrichtung aufweisen, mit der dem Patienten eine Insulindosis vorgeschlagen wird, die er sich dann verabreicht bzw. die ihm verabreicht wird. Besonders

günstig ist es, wenn die Verabreichung zwar durch eine Verabreichungsvorrichtung automatisch erfolgt, der Patient jedoch eine Kontrollmöglichkeit behält. Dies kann erreicht werden, indem das erfindungsgemäße System eine Freigabeeinheit beinhaltet, mittels derer der Patient bewußt eine vom System vorgeschlagene Insulingabe freigeben muß. Beispielsweise kann das System auf einem Display eine berechnete Insulindosis anzeigen und auf einen Tastendruck warten, mit dem die Verabreichung (z.B. durch eine Insulinpumpe) letztendlich freigegeben wird.

Eine Berechnung der zu verabreichenden Insulindosis (ID) kann nach folgender Formel erfolgen:

$$ID = ((G_P - G_R) / SE * E) + Y \quad (9)$$

In der Formel (9) stellt G_P die extrapolierte Glucosekonzentration dar und G_R eine angestrebte Glucosekonzentration innerhalb des Normbereiches oder eine maximal akzeptable Glucosekonzentration. Weiterhin beinhaltet die Formel die Insulinsensitivität SE , den empirischen Faktor E , sowie eine additive Größe Y . Es hat sich experimentell als günstig erwiesen, die Größe Y als $K_R * KH_{Rest} / SE * F$ zu wählen. In dieser Formel ist R_{KH} wiederum der Kohlenhydratreduktionsfaktor. KH_{Rest} ist die zwischen dem Extrapolationszeitpunkt (t_a) und dem Ende der Wirkdauer des zum aktuellen Zeitpunkt (t_a) verabreichten Insulins resorbierte Kohlenhydratmenge. Für Lispro liegt die Wirkdauer (T_I) im Bereich von 4 Stunden und für Humaninsulin bei ca. 6 Stunden ab Verabreichung. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden für die Wirkdauer (T_I) des Insulins Werte umfaßt, für die das Integral

$$\int_0^{T_I} C_I(t) dt \text{ im Bereich von } 0,8 \text{ bis } 1 \text{ liegt.}$$

Bei diesem Ansatz werden somit ggf. auch Kohlenhydrateinflüsse mit berücksichtigt, die nach dem Projektionszeitpunkt liegen.

Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, ein System gemäß der vorliegenden Erfindung mit einer automatisch arbeitenden Meßvorrichtung für die Ermittlung der Glucosekonzentration auszustatten, so daß ohne eine Benutzeraktion in zeitlichen Abständen wiederholte Messungen durchgeführt werden. Vorteilhaft wird die Ermittlung der aktuellen Glucosekonzentration und die Ermittlung der zu verabreichenden Insulindosis in Zeitabständen von 1 bis 30 Minuten durchge-

führt. Wie bereits erwähnt, kann eine solche quasi kontinuierliche Überwachung der Glucosekonzentration besonders günstig mit einem Mikrodialysesystem durchgeführt werden. In ein solches System oder aber auch in andere Sensoren kann eine Verabreichungseinheit zur Verabreichung von Insulin integriert werden. Dies hat den Vorteil, daß vom Benutzer lediglich eine
 5 einzelne Einheit in den Körper eingebracht werden muß.

Aufbau und Funktion eines erfindungsgemäßen Systems zur Extrapolation einer Glucosekonzentration bzw. zur Ermittlung einer zu verabreichenden Insulingabe wird anhand der folgenden Figuren näher erläutert:

10

Figur 1: Wirkprofile von Humaninsulin und Lispro

Figur 2: Approximation des Wirkprofils eines schnellwirkenden Insulins durch eine Dreiecksfunktion

15

Figur 3: Modellierung der Glucoseanflutungsrate durch Nahrungsaufnahme

Figur 4: Schematische Darstellung der Einheiten eines Systems

20 Figur 5: Glucose- / Zeitprofil und verabreichte Insulingaben, sowie aufgenommene Kohlenhydratmengen.

Die Figuren 1 bis 3 wurden bereits im vorangehenden Text beschrieben.

25 Figur 4 zeigt die schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Systems. Die erste Einlese-einheit (EI) übermittelt verabreichte Insulindosen, deren Verabreichungszeitpunkte und ggf. auch den Typ des verabreichten Insulins an die Auswerteeinheit (CPU). Wie bereits vorstehend beschrieben, kann die erste Einlese-einheit eine Tastatur oder sonstige Vorrichtung zur manuellen Eingabe oder aber auch eine Einlese-einheit sein, die Signale von einer anderen Vorrichtung, wie
 30 beispielsweise einer Insulinpumpe empfängt. Die Auswerteeinheit wird weiterhin von der zweiten Einlese-einheit (EK) mit Daten betreffend Kohlenhydrate, die aufgenommen wurden und den Zeitpunkten der Aufnahme gespeist. Die zweite Einlese-einheit kann ebenfalls eine Tastatur

oder anderweitige Vorrichtung zur manuellen Eingabe sein. Optional kann auch vorgesehen werden, die Art der aufgenommenen Nahrung dahingehend zu spezifizieren, wie ihr Kohlenhydratreduktionsfaktor oder ihre zeitliche Aufnahme durch den Organismus beschaffen ist. Es wurde beispielsweise gefunden, daß Traubenzucker wesentlich schneller resorbiert wird und eine
 5 Glucoseanflutung verursacht, als dies beispielsweise bei stark fetthaltigen Mahlzeiten der Fall ist.

Aus Figur 4 ist weiterhin zu erkennen, daß die Auswerteeinheit von der Einheit (GM) zur Ermittlung einer aktuellen Glucosekonzentration Daten erhält. Dies müssen nicht notwendigerweise einzelne Glucosekonzentrationen sein, es kann beispielsweise auch vorgesehen sein, daß
 10 in zeitlichen Abständen die über einen vorangehenden Zeitraum gesammelten Meßwerte gemeinsam übertragen werden. In der Auswerteeinheit können die übermittelten Glucosekonzentrationswerte berechnet werden, um die Steigung der Glucosekonzentration zu ermitteln. Diese Berechnung kann jedoch auch in der Einheit GM erfolgen und ein Transfer dieser Daten in die
 15 Auswerteeinheit vorgesehen werden.

Wie in der vorangehenden Beschreibung dargelegt, ermittelt die Auswerteeinheit (CPU) aus den empfangenen Informationen eine zukünftige Glucosekonzentration und / oder eine zu verabreichende Insulindosis. Die in Figur 4 unterhalb der gestrichelten Linie dargestellten Einheiten
 20 konstituieren ein erfindungsgemäßes System. Die oberhalb der gestrichelten Linie dargestellte Ausgabeeinheit (AE) ist hingegen optional. Die Ausgabeeinheit kann beispielsweise ein Display sein, auf dem die extrapolierte Glucosekonzentration oder eine zu verabreichende Insulindosis angezeigt wird. Alternativ kann auch die Ermittlung zukünftiger Glucosekonzentrationen für eine Vielzahl von Zeitpunkten durchgeführt werden und die daraus resultierende Kurve auf
 25 einem Display dargestellt werden. Eine Ausgabeeinheit kann weiterhin eine Warneinheit sein, die den Patienten vor einer bevorstehenden Hypo- oder Hyperglykämie warnt, wenn der extrapolierte Glucosewert außerhalb eines vorgegebenen Normalbereiches liegt. Weiterhin ist als Ausgabeeinheit auch eine Verabreichungseinheit für Insulin möglich, wie beispielsweise eine Insulinpumpe, so daß die Auswerteeinheit entweder direkt oder über eine Steuerungseinheit der
 30 Verabreichungsvorrichtung eine Verabreichung einleitet. Wie bereits im vorstehenden Text beschrieben, kann einer Verabreichung auch eine Freigabe durch den Benutzer bzw. durch Pflegepersonal vorgeschaltet werden.

Figur 5 zeigt eine über 24 Stunden laufende Studie, bei der einem Patienten in Abständen von 12 bzw. 36 Minuten Blutproben entnommen wurden die sowohl mit dem Gerät Glucotrend von Roche Diagnostics GmbH als auch mit dem Analyseautomat Hitachi 704 auf den Glucosegehalt untersucht wurden. Schwarze Vierecke zeigen in Figur 5 die mit Glucotrend ermittelten Blutglucosekonzentrationen (dargestellt auf der linken Ordinate) und offene Kreise zeigen die mit dem Hitachi Analyzer ermittelten Konzentrationen. In Figur 5 sind weiterhin 3 Mahlzeiten von 50, 60 und 60 Gramm Kohlenhydraten zu den durch die Pfeile gekennzeichneten Zeiten dargestellt. Basierend auf Berechnungen mit der Formel (9) unter Berücksichtigung einer Insulinwirkkinetik gemäß Figur 2 und einer Glucoseanflutungsrate gemäß Figur 3 wurden Insulindosen berechnet und verabreicht, wie sie in Figur 5 durch leere Balken dargestellt sind. Die jeweils verabreichte Insulindosis kann mittels der Höhe der Balken auf der rechten Ordinate abgelesen werden. Aus Figur 5 ist zu erkennen, daß die Blutglucosekonzentration nach der Aufnahme von Mahlzeiten signifikant ansteigt und nicht vollständig durch die vorangehenden Insulingaben kompensiert werden konnte. Andererseits ist jedoch zu erkennen, daß durch die erfolgten Insulingaben eine Begrenzung des Anstieges der Blutglucosekonzentration auf Werte unterhalb 225 mg / dl erzielt wurde. Nach der dritten Mahlzeit konnte durch die Insulingaben sogar eine stabile Blutglucosekonzentration im Bereich von 150 mg / dl eingestellt werden. Weiterhin ist aus Figur 5 zu entnehmen, daß vor den Mahlzeiten relativ geringe Glucosekonzentrationen vorherrschen, der Regelungsalgorithmus jedoch in der Lage war, die Insulingaben so zu begrenzen, daß keine signifikanten Hypoglykämien auftreten. Demgemäß stellen erfindungsgemäße Systeme zur Extrapolation einer Glucosekonzentration bzw. zur Ermittlung zu verabreichender Insulindosen eine vielversprechende Möglichkeit dar, um dem Diabetiker eine Unterstützung seiner Therapie an die Hand zu geben, bzw. um Systeme aufzubauen, die eine automatische Verabreichung von Insulin vorsehen.

Patentansprüche

1. System zur Extrapolation einer Glucosekonzentration, beinhaltend

- eine erste Einleseseinheit (EI) zum Einlesen von verabreichten Insulindosen (I_i) und deren Verabreichungszeitpunkten (t_i),
- eine zweite Einleseseinheit (EK) zum Einlesen von Kohlenhydraten (KH_j) die aufgenommen werden / wurden und ihrer Aufnahmezeitpunkte (t_j)
- eine Einheit (GM) zur Ermittlung einer zu einem Zeitpunkt (t_a) aktuellen Glucosekonzentration (G_a) in einer Körperflüssigkeit des Patienten,
- eine Speichereinheit (M) zur Speicherung verabreichter Insulindosen, ihrer Verabreichungszeitpunkte, aufgenommener Kohlenhydrate und ihrer Aufnahmezeitpunkte,
- eine Auswerteeinheit (CPU) zur Auswertung von in der Speichereinheit gespeicherten Daten und Extrapolation einer Glucosekonzentration zu einem Zeitpunkt t_p , wobei t_p nach t_a liegt und wobei die Extrapolation folgende Schritte umfaßt:
- Ermittlung des Anteiles (I_{wirk}) der Insulindosen, die im Zeitintervall von t_a bis t_p wirken werden,
- Ermittlung des Anteiles der aufgenommenen Kohlenhydrate KH_{wirk} , die im Zeitintervall von t_a bis t_p wirken werden,
- Ermittlung einer extrapolierten Glucosekonzentration G_p zum Zeitpunkt t_p unter Berücksichtigung von I_{wirk} und KH_{wirk} .

2. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Glucosekonzentration G_p zum Zeitpunkt t_p nach folgender Formel ermittelt wird:

$$G_p = G_a - I_{\text{wirk}} \cdot D \cdot SE + KH_{\text{wirk}} \cdot E + X,$$

wobei D ein empirischer Gewichtungsfaktor, SE die Insulinsensitivität des Patienten, E ein Faktor und $X = 0$ oder von Null verschieden ist.

3. System gemäß Anspruch 2,

bei dem $E = R_{KH} \cdot F$ ist, wobei R_{KH} der Kohlenhydratreduktionsfaktor und F ein empirischer Faktor ist.

4. System gemäß Anspruch 2, bei dem X als Summand die Größe $G_B = I_{\text{Basal}} * SE * C$ beinhaltet oder gleich G_B ist, wobei I_{Basal} der Insulinbasalbedarf des Patienten über 24 Stunden, SE die Insulinsensitivität des Patienten und C ein empirischer Gewichtungsfaktor ist.

5. System gemäß Anspruch 2 oder 4 bei dem X als Summand die Größe $SG * A$ beinhaltet, wobei SG die Steigung der Glucosekonzentration zum Zeitpunkt t_a und A ein empirischer Gewichtungsfaktor ist.

10 6. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Einheit zur Ermittlung der aktuellen Glucosekonzentration G_a eine Mikrodialyseanordnung ist.

7. System gemäß Anspruch 1, das weiterhin eine Anzeigeeinheit zu Anzeige der extrapolierten Glucosekonzentration G_p besitzt.

15 8. System gemäß Anspruch 1, das weiterhin eine Warneinheit besitzt, die ein Warnsignal ausgibt, wenn die extrapolierte Glucosekonzentration G_p einen gewählten Normalbereich verläßt.

20 9. System gemäß Anspruch 1, bei dem das Einlesen der aufgenommenen Kohlenhydrateinheiten (KH_i) durch Benutzereingabe erfolgt.

25 10. System gemäß Anspruch 1, bei dem das System eine Steuereinheit für eine Insulinverabreichungsvorrichtung beinhaltet oder an eine solche Einheit gekoppelt ist und eine Eingabe verabreichter Insulindosen (I_i) und der Verabreichungszeitpunkte (t_i) durch Übermittlung von der Steuereinheit zur ersten Einleseeeinheit erfolgt.

11. System gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem der Anteil der Insulindosen I_{WIRK} , der im Zeitintervall von t_a bis t_p wirkt, gemäß

30
$$I_{\text{WIRK}} = \sum_{i=1}^n \int_{t_a}^{t_p} C_I(t) dt * I_i; n = \text{Zahl der berücksichtigten Insulingaben}$$

ermittelt wird, wobei C_I den Anteil des zur Zeit t bioverfügbaren Insulins und somit das

Insulinwirkprofil darstellt; mit $\int_0^{\infty} C_I(t)dt = 1$.

12. System gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem der Anteil der aufgenommenen Kohlenhydrate KH_{WIRK} , der im Zeitintervall von t_a bis t_p wirkt, gemäß

$$KH_{WIRK} = \sum_{j=1}^m \int_{t_a}^{t_p} C_{KH}(t)dt * KH_j$$

ermittelt wird, wobei C_{KH} den Anteil der zur Zeit t bioverfügbaren Kohlenhydrate und somit

das Profil der Kohlenhydratanflutung darstellt, mit $\int_0^{\infty} C_{KH}(t)dt = 1$.

13. System zur Ermittlung von zu verabreichenden Insulingaben, beinhaltend

- eine erste Einleseeinheit (EI) zum Einlesen von dem Patienten verabreichten Insulindosen (I_i) und der Verabreichungszeitpunkte (t_i),
- eine Einheit (GM) zur Ermittlung einer zu einem Zeitpunkt t_a aktuellen Glucosekonzentration G_a des Patienten,
- eine Speichereinheit (M) in der verabreichte Insulindosen und Verabreichungszeitpunkte gespeichert sind,
- eine Auswerteeinheit (CPU) zur Auswertung von in der Speichereinheit gespeicherten Daten und Ermittlung einer subcutan zu verabreichenden Insulingabe oder einer Kohlenhydrataufnahme, wobei die Auswertung folgende Schritte umfaßt:
- Ermittlung des Anteiles (I_{WIRK}) der Insulindosen, die im Zeitintervall von t_a bis t_p verbraucht werden,
- Ermittlung der zu verabreichenden Insulindosis unter Berücksichtigung von I_{WIRK} .

14. System gemäß Anspruch 1 oder 13, bei dem der Zeitpunkt t_p als 0,5 bis 5 Stunden nach t_a gewählt ist.

15. System gemäß Anspruch 1 oder 13, bei dem der Zeitpunkt t_p als mindestens 2 Stunden nach t_a und maximal 4 Stunden nach t_a gewählt wird.

16. System gemäß Anspruch 13, bei dem zur Ermittlung der zu verabreichenden Insulindosis eine Glucosekonzentration G_P zum Zeitpunkt t_P ermittelt und diese zur Berechnung der zu verabreichenden Insulindosis verwendet wird.

5 17. System gemäß Anspruch 16, bei dem die Glucosekonzentration G_P zum Zeitpunkt t_P nach folgender Formel ermittelt wird:

$$G_P = G_a - I_{\text{wirk}} * D * SE + X,$$

wobei D ein empirischer Gewichtungsfaktor, SE die Insulinsensitivität und $X = 0$ oder von Null verschieden ist

10

18. System gemäß einem der Ansprüche 13 – 17, das eine zweite Einleseseinheit (EK) zum Einlesen von durch einen Patienten aufgenommenen Kohlehydrateinheiten und deren Aufnahmezeitpunkten beinhaltet, der Anteil (KH_{WIRK}) der aufgenommenen Kohlehydrateinheiten ermittelt wird, der im Zeitintervall von t_a bis t_P wirken wird und KH_{WIRK} bei der Ermittlung der zu verabreichenden Insulindosis berücksichtigt wird.

15

19. System gemäß Anspruch 18, bei dem die Glucosekonzentration G_P zum Zeitpunkt t_P nach folgender Formel ermittelt wird:

$$G_P = G_a + KH_{\text{WIRK}} * E - I_{\text{wirk}} * SE * D + X,$$

20 wobei E und D empirische Gewichtungsfaktoren, SE die Insulinsensitivität und $X = 0$ oder von Null verschieden ist.

20. System gemäß Anspruch 17 oder 19, bei dem X als Summand die Größe

$$G_{\text{Basal}} = I_{\text{Basal}} * SE * C \text{ beinhaltet, wobei } I_{\text{Basal}} \text{ der Insulinbasalbedarf des Patienten über 24}$$

25 Stunden, SE die Insulinsensitivität des Patienten und C ein empirischer Gewichtungsfaktor ist.

21. System gemäß Anspruch 17 oder 20 bei dem X als Summand die Größe $SG * A$ beinhaltet, wobei SG die Steigung der Glucosekonzentration zum Zeitpunkt t_a und A ein empirischer Gewichtungsfaktor ist.

30

22. System gemäß Anspruch 16 oder 17, bei dem die subcutan zu verabreichende Insulindosis ID nach folgender Formel berechnet wird:

$$ID = ((G_P - G_R) / SE * E) + Y, \text{ wobei}$$

G_R eine angestrebte Glucosekonzentration oder eine maximal akzeptable Glucosekonzentration, E ein empirischer Gewichtungsfaktor und $Y=0$ oder von Null verschieden ist.

23. System gemäß Anspruch 22, wobei

$$Y = R_{KH} * KH_{Rest} / SE * F \text{ ist oder diesen Wert als Summand beinhaltet, wobei}$$

R_{KH} der Kohlenhydratreduktionsfaktor des Patienten, KH_{Rest} die zwischen dem Projektionszeitpunkt (t_p) und dem Ende der Wirkdauer des zum Zeitpunkt t_a verabreichten Insulins resorbierte Kohlenhydratmenge und F ein empirischer Gewichtungsfaktor ist.

24. System gemäß Anspruch 13, bei dem die Ermittlung der zu verabreichenden Insulindosis in Zeitabständen von 1 bis 30 Minuten erfolgt.

25. System gemäß Anspruch 13, das eine Anzeigeeinheit zur Anzeige der zu verabreichenden Insulindosis besitzt.

26. System gemäß Anspruch 13, das weiterhin eine Mikrodialyseanordnung mit einem Mikrodialysekatheder besitzt.

27. System gemäß Anspruch 13, das eine Verabreichungseinheit zur Verabreichung einer ermittelten Insulindosis besitzt.

28. System gemäß Anspruch 27, bei dem die Verabreichungseinheit in den Mikrodialysekatheder integriert ist.

29. System gemäß Anspruch 13, das eine Abfrageeinheit besitzt, die eine Abfrage durchführt, ob eine bestimmte Insulindosis verabreicht werden soll und mit der durch Benutzereingabe eine Freigabe der Verabreichung erfolgt.

30. System gemäß Anspruch 13, das eine Warneinheit beinhaltet, die ein Warnsignal ausgibt, wenn entweder eine extrapolierte Glucosekonzentration G_p einen Normalbereich verläßt oder eine zu verabreichende Insulindosis eine vorgegebene Menge überschreitet.

- 5 31. System gemäß Anspruch 13 oder 27, das eine Anzeigeeinheit zur Anzeige einer zu verabreichenden Insulindosis, sowie eine Editiereinheit besitzt, mit der der Patient die zu verabreichende Insulindosis vor Verabreichung verändern kann.

Zusammenfassung

System zur Extrapolation einer Glucosekonzentration, beinhaltend eine erste Einleseseinheit (EI) zum Einlesen von verabreichten Insulindosen (I_i) und deren Verabreichungszeitpunkten (t_i), eine
 5 zweite Einleseseinheit (EK) zum Einlesen von Kohlenhydraten (KH_j) die aufgenommen werden / wurden und ihrer Aufnahmezeitpunkte (t_j), eine Einheit (GM) zur Ermittlung einer zu einem Zeitpunkt (t_a) aktuellen Glucosekonzentration (G_a) in einer Körperflüssigkeit des Patienten, eine Speichereinheit (M) zur Speicherung verabreichter Insulindosen, ihrer Verabreichungszeit-
 10 punkte, aufgenommener Kohlenhydrate und ihrer Aufnahmezeitpunkte, eine Auswerteeinheit (CPU) zur Auswertung von in der Speichereinheit gespeicherten Daten und Extrapolation einer Glucosekonzentration zu einem Zeitpunkt t_p , wobei t_p nach t_a liegt und wobei die Extrapolation folgende Schritte umfaßt:

Ermittlung des Anteiles (I_{wirk}) der Insulindosen, die im Zeitintervall von t_a bis t_p wirken werden;

15 Ermittlung des Anteiles der aufgenommenen Kohlenhydrate KH_{wirk} , die im Zeitintervall von t_a bis t_p wirken werden;

Ermittlung einer extrapolierten Glucosekonzentration G_p zum Zeitpunkt t_p unter Berücksichtigung von I_{wirk} und KH_{wirk} .

20 Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Extrapolation einer Glucosekonzentration, sowie ein System zur Ermittlung zu verabreichender Insulingaben.

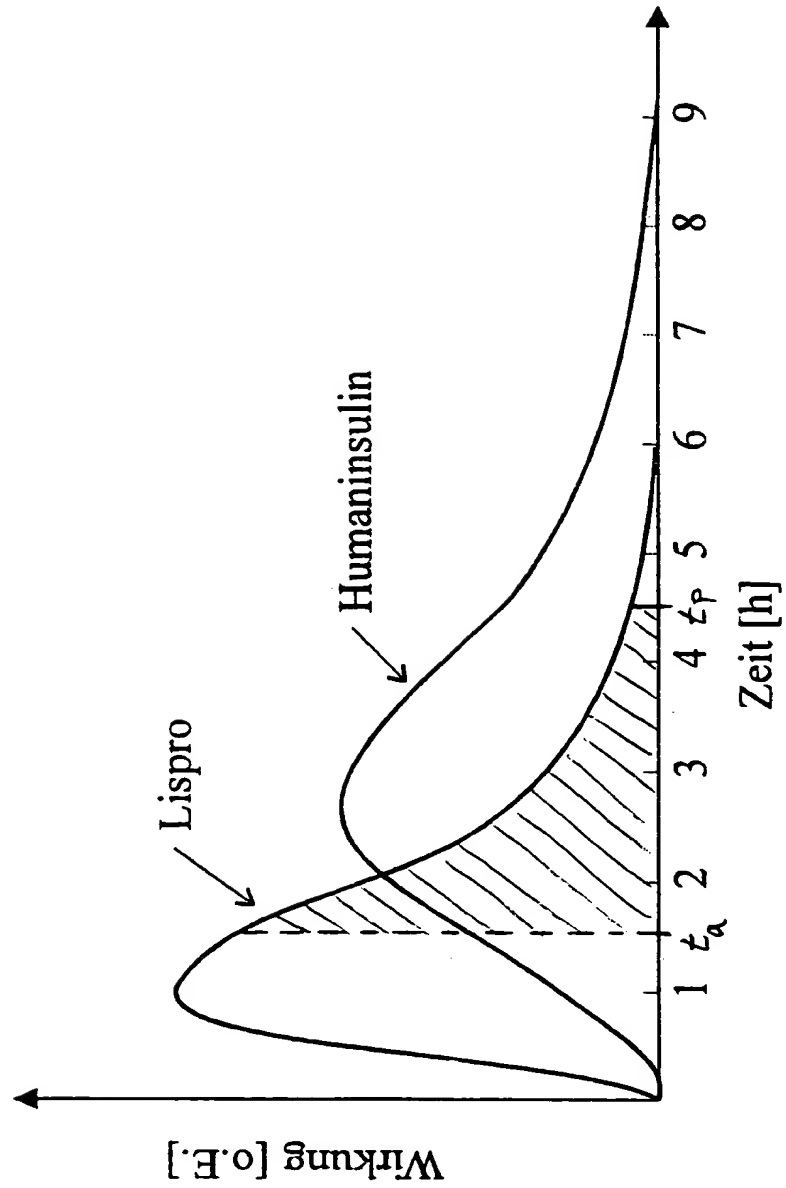


Fig 1

Fig. 2

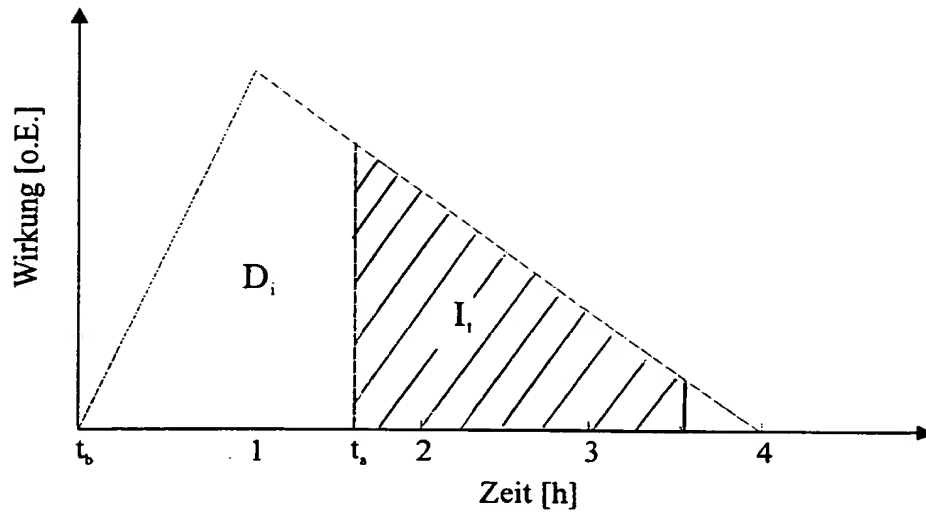
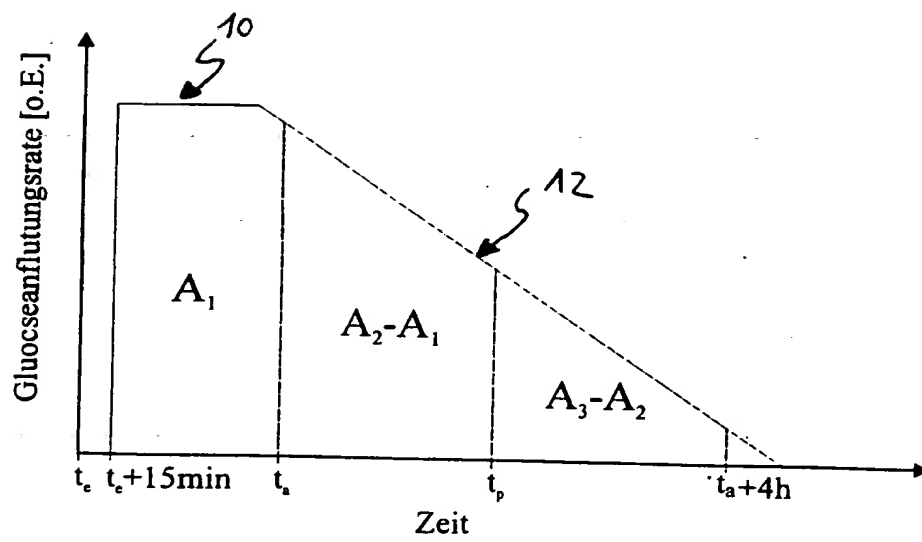


Fig. 3



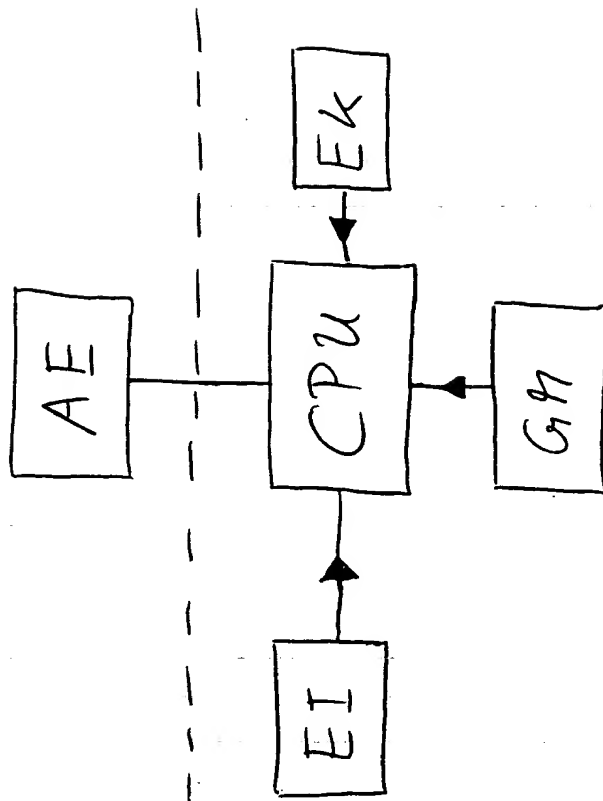


Fig 4.

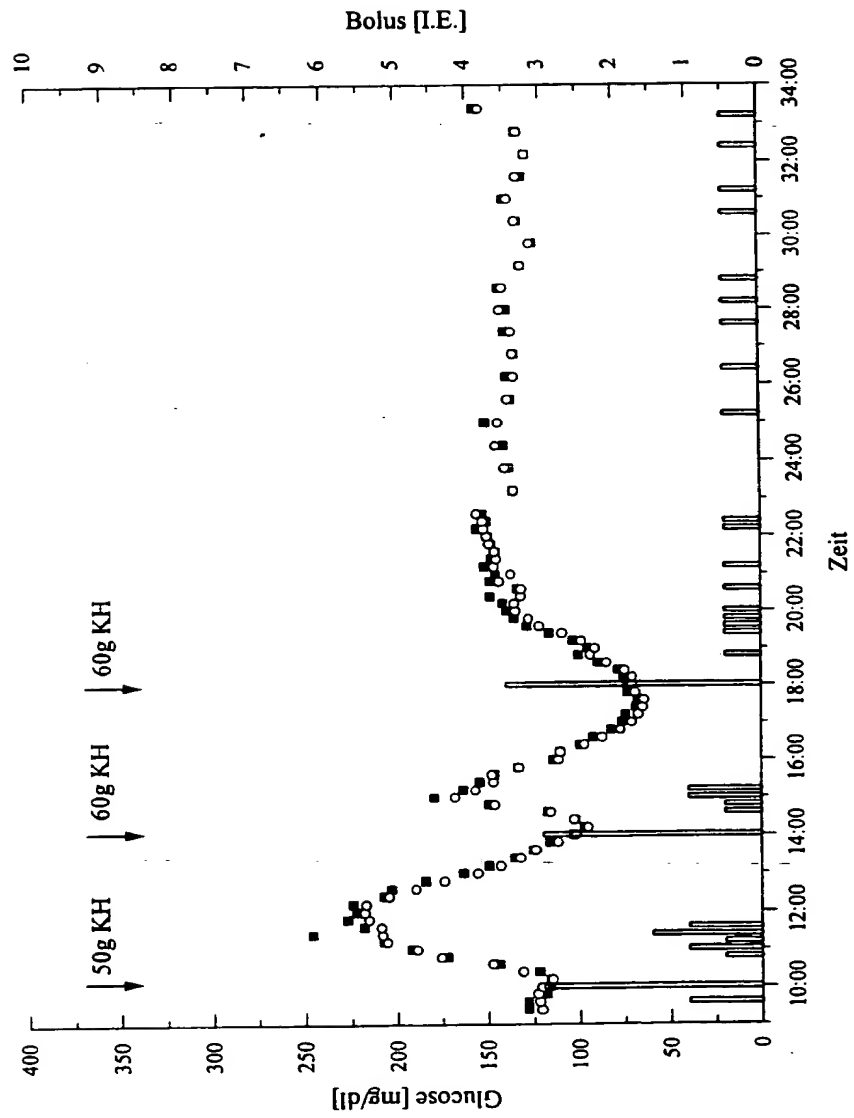


Fig 5